

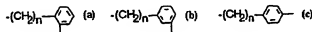
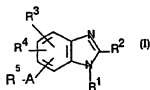
PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: C07D 235/18, A61K 31/415</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/07263</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. März 1995 (16.03.95)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02948</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 6. September 1994 (06.09.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 30 959.3 9. September 1993 (09.09.93) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten außer US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KUHNKE, Joachim [DE/DE]; Zingerleweg 274, D-14089 Berlin (DE). ECKLE, Emil [DE/DE]; Wichmannstrasse 8, D-10787 Berlin (DE). THERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 45, D-14169 Berlin (DE). VERHALLEN, Peter [GB/DE]; Akazienallee 5, D-14050 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	

(54) Title: **1,2-DI(HETERO)ARYLBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PROSTACYCLIN (PGI₂) MIMETICS**

(54) Bezeichnung: **1,2-DI(HET)ARYL-BENZIMIDAZOL DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS PROSTAZYKLIN-(PGI₂)-MIMETIKA**



(57) Abstract

The invention concerns benzimidazole derivatives of the formula (I) in which: R¹ and R² are hetero-aryl or phenyl which may be mono- or di-substituted with halogen, a straight-chain or branched-chain alkyl group with 1-6 C-atoms, perfluoroalkyl with 1-4 C-atoms, alkyl with 1-6 C-atoms, perfluoroalkoxy with 1-4 C-atoms, carbonyl, straight-chain or branched-chain alkoxy carbonyl with 1-6 C-atoms in the alkoxy chain, the CONHR⁶ group, straight-chain or branched-chain alkyl carbonyl with 1-6 C-atoms, nitro, amino, the NHCOR⁶ group or the NHSO₂R⁷ group, R³ and R⁴ are hydrogen, halogen, a straight-chain or branched-chain alkyl group with 1-6 C-atoms, perfluoroalkyl with 1-4 C-atoms, alkyl with 1-6 C-atoms, perfluoroalkoxy with 1-4 C-atoms, carbonyl, straight-chain or branched-chain alkoxy carbonyl with 1-6 C-atoms in the alkoxy chain, the CONHR⁶ group, straight-chain or branched-chain alkyl carbonyl with 1-6 C-atoms, nitro, amino, the NHCOR⁶ group or the NHSO₂R⁷ group, A is a direct link, straight-chain or branched-chain alkylene with 1-8 C-atoms, straight-chain or branched-chain alkenylene with 2-8 C-atoms, straight-chain or branched-chain alkynylene with 2-8 C-atoms or one of the groups (a), (b) or (c) in which n may be 1-4, whereby one of the methylene groups in the alkylene, alkenylene or alkynylene groups or in the alkaryl groups may be replaced by oxygen or sulphur, or two of the methylene groups may be replaced by oxygen and/or sulphur provided the hetero-atoms are separated by at least two C-atoms, R⁵ is carboxyl, SO₃H, PO₃H₂ or tetrazolyl, plus their salts with physiologically tolerated bases, their addition compounds with physiologically tolerated acids or α-, β- or γ-cyclodextrin clathrates and compounds encapsulated in liposomes. The invention also concerns methods of preparing these compounds and their use as drugs. These compounds are useful aids in the therapy of illnesses provoked by a deficiency of PGI₂ in the body and/or an excess of TXA₂ or PGH₂.

(S7) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Benzimidazol-derivate der Formel (I), worin R^1 und R^2 Heteroaryl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Halogen, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1-4 C-Atomen, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkoxy mit 1-4 C-Atomen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit 1-6 C-Atomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, den Rest $CONHR^6$, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl-carbonyl mit 1-6 C-Atomen, Nitro, Amino, den Rest $NHCOR^6$ oder den Rest $NHSO_2R^7$ substituiert sein kann, R^3 und R^4 Wasserstoff, Halogen, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1-4 C-Atomen, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkoxy mit 1-4 C-Atomen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit 1-6 C-Atomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, den Rest $CONHR^6$, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl-carbonyl mit 1-6 C-Atomen, Nitro, Amino, den Rest $NHCOR^6$ oder den Rest $NHSO_2R^7$, A eine Direktbindung, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2-8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2-8 C-Atomen, oder die Reste (a), (b) oder (c), in denen $n = 1-4$ sein kann, wobei eine der Methylengruppen in den Alkyl-, Alkenyl- oder Alkyl- oder den Alkylarylenresten durch Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, oder zwei Methylengruppen durch Sauerstoff oder/und Schwefel substituiert sein können, wenn die Heteroatome durch mindestens zwei C-Atome getrennt sind, R^5 Carboxyl, SO_3H , PO_3H_2 oder Tetrazolyl bedeuten, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren, α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrate sowie die mit Liposomen verkapselten Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel. Die Verbindungen stellen wertvolle Hilfsmittel zur Therapie von Erkrankungen, die auf einen Mangel an körpereigenem PGI_2 und/oder Überschuss an TXA_2 bzw. PGH_2 zurückzuführen sind, dar.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

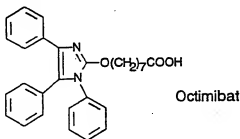
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Canada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

1,2-Di(Het)aryl-Benzimidazol Derivate, deren Herstellung und deren Verwendung als Prostazyklin-(PGI₂)-Mimetika

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzimidazol-Derivate, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren, α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrate sowie die mit Liposomen verkapselten Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Aus Veröffentlichungen der letzten Jahre sind Derivate von di- und triarylsubstituierten heterocyclischen Fünfringaromaten als biologisch potente wie auch chemisch und teils auch metabolisch stabile Prostacyclin (PGI₂)-Mimetika bekannt. In DE 3228271 wird ein Triphenylimidazolderivat, das Octimibat, beschrieben.



Analoge Strukturen mit vergleichbarem biologischen Wirkungsspektrum sind aus GB 19838, GB 19839, GB 19840 und GB 19841 bekannt, in welchen als Fünfringheterocyclen Imidazole, Imidazolone und Triazole beschrieben werden.

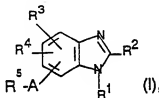
Arylsubstituierte Oxazole sind aus J. Med. Chem. 1992, 35, 3498 und arylsubstituierte Pyrazole aus J. Med. Chem. 1992, 35, 389 bekannt.

Es wurde nun gefunden, daß Benzimidazolderivate der nachstehenden Formel I PGI₂-Mimetika sind, die mit hoher Affinität an den PGI₂-Rezeptor binden und eine ADP-induzierte Aggregation von Humanplättchen in vitro inhibieren. Die Verbindungen sind außerdem in der Lage, die pharmakologischen Eigenschaften des instabilen Thromboxan-A₂ (TXA₂) bzw. PGH₂ sowie seiner stabilen Analoga wie z.B. U46619 oder U44069 zu antagonisieren.

Die Verbindungen stellen deshalb wertvolle Hilfsmittel zur Therapie von Erkrankungen, die auf einen Mangel an körpereigenem PGI₂ und/oder Überschuss an TXA₂ bzw. PGH₂ zurückzuführen sind, dar.

Die neuen Benzimidazolderivate besitzen die für Prostacycline typischen Eigenschaften. Sie sind geeignet zur Behandlung von Thrombose, Arteriosklerose und Hyperlipidämie.

Die Erfindung betrifft somit Benzimidazolderivate der Formel I,



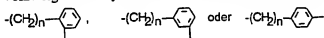
worin

R^1 und R^2 Heteroaryl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach

durch Halogen, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1-4 C-Atomen, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkoxy mit 1-4 C-Atomen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit 1-6 C-Atomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, den Rest CONHR^6 , geradkettiges oder verzweigtes Alkyl-carbonyl mit 1-6 C-Atomen, Nitro, Amino, den Rest NHCOR^6 oder den Rest NHSO_2R^7 substituiert sein kann,

R^3 und R^4 Wasserstoff, Halogen, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1-4 C-Atomen, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkoxy mit 1-4 C-Atomen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit 1-6 C-Atomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, den Rest CONHR^6 , geradkettiges oder verzweigtes Alkyl-carbonyl mit 1-6 C-Atomen, Nitro, Amino, den Rest NHCOR^6 oder den Rest NHSO_2R^7 ,

A eine Direktbindung, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2-8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl mit 2-8 C-Atomen, oder die Reste,



in denen $n = 1-4$ sein kann, wobei eine der Methylengruppen in den Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl- oder den Alkylarylelasten durch Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann oder zwei Methylengruppen durch Sauerstoff oder/und Schwefel substituiert sein können, wenn die Heteroatome durch mindestens zwei C-Atome getrennt sind,

R^5 Carboxyl, SO_3H , PO_3H_2 oder Tetrazolyl,

R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Phenyl oder Benzyl, die jeweils im Phenylrest durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1-4 C-Atomen, Cyano oder Nitro einfach oder zweifach substituiert sein können,

R^7 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Phenyl oder Benzyl, die jeweils im Phenylrest durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-

Atomen, Perfluoralkyl mit 1-4 C-Atomen oder Nitro einfach oder zweifach substituiert sein können, bedeuten, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren sowie deren α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrate.

Mit Heteroaryl-Gruppen für R^1 und R^2 sind alle heteroaromatischen Gruppen wie z. B. 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl gemeint. Bevorzugt ist von diesen Gruppen der 3-Pyridyl-Rest. Halogen (R^3 und R^4) bedeutet Chlor oder Brom. Eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen (R^3 , R^4 , R^6 , R^7 und R^8) soll sein: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, sek.-Pentyl, tert.-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, sek.-Hexyl.

Der Alkylteil im Perfluoralkyl (R^3 , R^4 , R^6 und R^7) und im Perfluoralkoxy (R^3 und R^4) kann geradkettig und verzweigt sein.

Für den Alkylteil des Alkoxy (R^3 , R^4), des Alkylcarbonyl (R^3 , R^4) und des Alkoxy-carbonyl-Restes (R^3 , R^4) kommen die bereits oben für die Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen genannten Reste in Betracht.

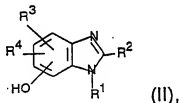
Mit geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit 1-8 C-Atomen ist gemeint: Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen usw., 1-Methylethylen, 1-Ethylethylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, 1-Methylbutylen, 2-Methylbutylen, 1-Ethylbutylen, 2-Ethylbutylen, 1-Methylpentylen, 2-Methylpentylen, 3-Methylpentylen usw..

Unter geradkettigem oder verzweigtem Alkenylen und Alkinylen mit 2-8 C-Atomen sind Alkenylengruppen bzw. Alkinylenengruppen mit Doppel- und Dreifachbindung in allen möglichen Positionen sowie mit allen möglichen Methyl- oder Ethylsubstitutionen zu verstehen. In diesen Resten können jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel oder wenn die Heteroatome durch mindestens zwei C-Atome getrennt sind, zwei Methylengruppen durch Sauerstoff oder/und Schwefel substituiert sein.

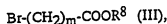
Zur Salzbildung sind anorganische oder organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise genannt seien Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxid wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw..

Als physiologisch verträgliche Säuren kommen für die Bildung von Additionsverbindungen mit Verbindungen der Formel I zum Beispiel folgende Säuren infrage: Essigsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Salzsäure, Bromwasserstoff.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von Benzimidazolderivaten der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Benzimidazolderivate der Formel II



worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben mit ω -Bromalkan-säurealkylestern der Formel III,



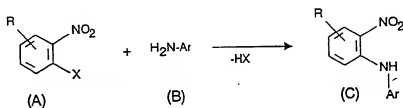
worin $m = 1-8$ und R^8 gerad- oder verzweigt-kettiges $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl bedeutet, umgesetzt und anschließend verseift.

1,2-Diarylbenzimidazole (E) sind auf unterschiedlichen Wegen nach an sich literaturbekannten Verfahren zugänglich.

Als mögliche Verfahren neben anderen seien die folgenden erwähnt:

1. Durch Reaktion von Arylaminen (B) mit ortho-abgangsgruppensubstituierten (bevorzugt halogensubstituierten) Nitrobenzolderivaten (A) können N-Aryl-2-nitrobenzole (C) unter diversen Reaktionsbedingungen erzeugt werden, wie zum Beispiel durch Erwärmen der Reaktanden ohne oder mit einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie z.B. Alkyl- oder Halogenbenzolen. Auch kann das als Reaktand verwendete Amin im Überschuß als Lösungsmittel eingesetzt werden. Die Umsetzungen werden sowohl ohne als auch mit Basen (z. B. Kaliumcarbonat, Natriumhydrid) durchgeführt. Auch finden weitere Hilfsstoffe wie z. B. Kupfersalze Verwendung. Beispiele für die hier angegebene Vorgehensweise finden sich in zahlreichen Arbeiten wie etwa in: D. Jerchel, H. Fischer, M. Graft, Ann. Chem. 575, 162 (1952); CAS 53 (2138); R.A. Abramovitch, Can. J. Chem. 38, 2273 (1960).

SCHEMA 1

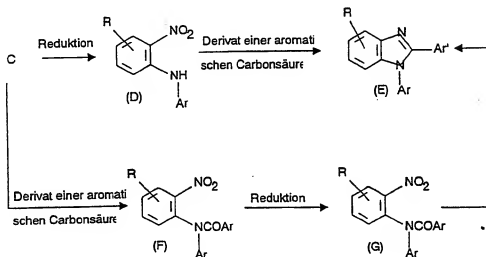


X = Abgangsgruppe

R = Substituent(en) oder H

Die so erhaltenen N-Aryl-nitroanilinderivate (C) lassen sich auf verschiedenen Wegen in 1,2-Diarylbenzimidazole (E) überführen:

SCHEMA 2



Die Reduktion der Nitrogruppe (C→D bzw. F→G) erfolgt bevorzugt durch Hydrierung in polaren Lösungsmitteln wie Essigsäure, niederen Alkoholen oder Essigestern unter Zugabe von Katalysatoren wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, oder durch chemische Reduktion z.B. mit Zinn in Salzsäure, SnCl₂ [F.D. Bellamy, Tet. Lett. (1984)] oder Fe/Essigsäure [D.C. Owsly, J.J. Bloomfield, Synthesis 118 (1977)].

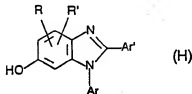
Aus den Diaminen vom Typ D sind durch Umsetzung mit Säurederivaten wie Orthoestern, Iminoestern, Säureanhydriden oder auch freien Carbonsäuren mit oder ohne saure Katalyse und/oder wasserentziehenden Mitteln 1,2-Diarylbenzimidazole vom Typ E erhältlich. Als Beispiel sei hier die Darstellung von 1,2-Diphenylbenzimidazol aus Benzoesäure und N-Phenyl-o-phenylendiamin unter Verwendung von Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid angeführt [J. B. Hendrickson, M.S. Hussoin, J. Org. Chem. 52, 4137 (1987)].

Die Überführung der Verbindungen vom Typ C in die Amide F erfolgt nach an sich bekannten Methoden unter Verwendung geeigneter Säurederivate wie z.B. Säureanhydride oder Säurechloride in geeigneten Lösungsmitteln wie aromatischen Kohlenwasserstoffen oder halogenierten Kohlenwasserstoffen mit oder ohne Zusatz von Hilfsbasen wie etwa Triethylamin oder Pyridin.

Der Ringschluß der Verbindungen vom Typ G zu E erfolgt nach an sich bekannten Verfahren z.B. unter Verwendung von Salzsäure, gegebenenfalls unter Zusatz eines

Lösungsvermittlers wie einem niederen Alkohol, bevorzugt Methanol, oder mit wasserentziehenden Mitteln wie z.B. Polyphosphorsäure, Phosphoroxychlorid oder ähnlichen, gegebenenfalls unter Zusatz inerte Lösungsmittel wie z. B. aromatische oder halogenierte Kohlenwasserstoffe bei Temperaturen von 0-150°C, bevorzugt zwischen 10 und 120°C. Für den Fachmann ist selbstverständlich, daß die Substituenten R mit den im Verlauf der Synthesesequenz verwendeten Reagenzien und Reaktionsbedingungen verträglich sein müssen. Gegebenenfalls können die Substituenten später modifiziert werden.

2. Einen weiteren Zugang zu Benzimidazolen des Typs E beschreiben T. Benincori und F. Sannicolo in J. Heterocyclic Chem. 25, 1029 (1988), der eine breite Variation des Substitutionsmusters sowohl der beiden Arylsubstituenten als auch am Benzolring des Benzimidazoles ermöglicht. Für den Fachmann ist es selbstverständlich, daß diese Substituenten mit den im Verlauf der Synthesesequenz verwendeten Reagenzien und Reaktionsbedingungen verträglich sein müssen. Gelegentlich können die Substituenten später modifiziert werden. Immer ist hier im Produkt eine Hydroxyfunktion in 6-Position des Benzimidazoles enthalten (vgl. Struktur H).



3. Letztlich sei erwähnt, daß in einigen Fällen die Möglichkeit der direkten N-Phenylierung von vorgefertigten Benzimidazolen besteht, z.B. nach M.J. Sansone, M.S. Kwiatek, US Pat. 4 933 397.

Wird das Strukturelement -A-R⁵ (Formel I) in geschützter oder ungeschützter Form wegen Unverträglichkeit mit den Reaktionsbedingungen während der jeweiligen Benzimidazolsynthese oder aus sonstigen synthetischen Gründen erst nach abgeschlossener Benzimidazolsynthese etabliert, so sind je nach mitgebrachten Substituenten R³, R⁴ am Benzolring des Benzimidazoles verschiedene Vorgehensweisen zur Etablierung des A-R⁵-Strukturelementes möglich, wobei, was dem Fachmann selbstverständlich ist, eine Verträglichkeit der verwendeten Methoden mit den Arylsubstituenten und weiteren Resten R³, R⁴ berücksichtigt werden muß.

Im folgenden sind einige Möglichkeiten zur Etablierung des A-R⁵-Strukturelementes aufgezeigt:

Sauerstoff kann in freier Form (z.B. Formel H) oder auch in geschützter Form, z.B. als Alkylether [vgl. z.B. B.D. Jerchel, H. Fischer, M. Graft, Ann. Chem. 575, 162 (1952)] von vornherein als Substituent in eine Benzimidazolsynthese mitgebracht werden. Durch Alkyletherspaltung mit z.B. konzentrierter Bromwasserstoffsäure unter eventueller Zuhilfenahme von Lösungsvermittlern wie halogenierten Kohlenwasserstoffen oder auch mit Bortribromid in inerten Lösungsmitteln wie etwa Dichlormethan läßt sich die Hydroxylgruppe freisetzen.

Die Hydroxylfunktion läßt sich nach bekannten Methoden mit gegebenenfalls eine endständige Gruppe R^5 , oder eine Vorstufe davon enthaltenden Alkyl-, Allyl- und Benzylhalogeniden zu den Ethern umsetzen, wobei die Umsetzung mit den Alkylierungsmitteln bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie etwa Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethern, wie etwa Tetrahydrofuran oder auch niederen Ketonen wie Aceton oder Methyläthylketon unter Zugabe von Basen wie Alkali- und Erdalkalihydriden, bevorzugt jedoch Natriumhydrid, oder unter Zugabe von Alkalicarbonaten wie Kalium- oder Cäsiumcarbonat durchgeführt wird in einem Temperaturbereich von 0-120°C. Des weiteren kann eine Umsetzung in einem Zweiphasensystem unter Phasentransferkatalyse erfolgen, wobei die Reaktanden in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel gelöst werden wie z.B. Halogenalkanen, bevorzugt jedoch Dichlormethan. Die andere Phase ist ein festes Alkalihydroxid, bevorzugt Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder auch eine konzentrierte wäßrige Lösung des betreffenden Hydroxids. Als Phasentransferkatalysatoren werden z.B. quartäre Ammoniumsalze verwendet. Reaktionen unter Phasentransferkatalyse werden bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.

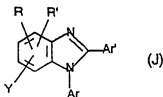
Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel H in Dimethylformamid gelöst und unter Zugabe von Cäsiumcarbonat mit 5-Bromvaleriansäuremethylester bei Temperaturen von 0-50°C umgesetzt. Die anschließende Spaltung des Esters durch saure oder alkalische Hydrolyse ergibt eine Verbindung der Formel I.

Die Esterspaltung wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt, wie beispielsweise mit basischen Katalysatoren wie z.B. mit Alkali- oder Erdalkalicarbonaten oder -hydroxiden in einem Alkohol oder der wäßrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole wie z.B. Methanol, Ethanol, Butanol etc. in Betracht, vorzugsweise jedoch Methanol. Auch wäßrige Lösungen von Ethern wie Tetrahydrofuran finden Verwendung. Als Alkalicarbonate und -hydroxide seien Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze genannt. Bevorzugt sind die Lithium- und Kaliumsalze. Als Erdalkalicarbonate und -hydroxide eignen sich beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumhydroxid und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt allgemein bei -10°C bis +70°C, vorzugsweise jedoch bei +25°C. Die Esterspaltung kann jedoch auch unter sauren Bedingungen wie etwa

in wäßriger Salzsäure, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines Lösungsvermittlers wie etwa einem niederen Alkohol, bevorzugt Methanol, erfolgen.

Statt Carbonsäuregruppen können die Alkylierungsreagenzien auch Phosphon- bzw. Sulfonsäuregruppen in geschützter Form tragen, aus welchen sich dann die entsprechenden Sulfon- bzw. Phosphonsäuren freisetzen lassen. Des weiteren können die Alkylierungsreagenzien neben dem Halogenatom als weitere funktionelle Gruppe ein Tetrazol in geschützter Form, z.B. trityliert, tragen, woraus dann nach der Alkylierung das Tetrazol freigesetzt wird. Aus einem im Alkylierungsreagenz vorhandenen Nitril läßt sich später ebenfalls ein Tetrazol herstellen. Hierzu wird das Alkylierungsprodukt mit einem Azid wie etwa Tributylzinnazid oder Natriumazid in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. aromatischen Kohlenwasserstoffen durch Erwärmung zur Reaktion gebracht. Auch läßt sich ein Nitril durch Hydrolyse in eine Carbonsäurefunktion überführen. Die Alkylierungsreagenzien können auch funktionelle Gruppen wie etwa Hydroxylfunktionen in freier oder geschützter Form enthalten, welche sich nach Überführung in Abgangsgruppen wie z. B. Tosylat gegen z. B. Phosphonsäurebausteine oder Cyanide austauschen lassen.

Die Etablierung von $-A-R^5$ Fragmenten, kann z. B. auch auf einem der im folgenden genannten Wege durchgeführt werden. Mit Hilfe von Übergangsmetallkatalysatoren wie etwa Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, Nickelanaloga oder anderen Übergangsmetallkomplexen mit oder ohne Hilfsbasen wie etwa Alkalicarbonaten oder Alkalihydrogencarbonaten in fester Form oder aber als wäßrige Lösung lassen sich in geeigneten Lösungsmitteln wie etwa aromatischen Kohlenwasserstoffen, Ethern wie Tetrahydrofuran oder auch anderen Lösungsmitteln wie etwa Dimethylformamid im Temperaturbereich von 0-120°C Halogensubstituenten ($Y = Br, I$) oder die daraus erhältlichen Zinnorganyle an Benzimidazolen der Struktur (J) und Hydroxylgruppen via deren Perfluoralkansulfonsäureestern ($Y = OSO_2C_nF_{2n+1}$)



z. B. gegen Alken-, Alkin-, Allyl-, Benzyl- oder auch Cyanosubstituenten austauschen; vgl. hierzu z. B. F.J. McQuillin et al., "Transition metal organometallics for organic synthesis", Cambridge University Press 1991, und dort zitierte Literatur, Chem. Rev. 1989 (89), 43 und dort zitierte Literatur, Adv. Chem. ser. 1974 (132), 252 oder auch Tet. Lett. 1986 (27), 1171.

Eine so eingeführte Nitrilgruppe läßt sich z. B. durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid oder durch Raney-Nickel-Legierung in wäßriger Ameisensäure zum Aldehyd reduzieren, aus welchem durch Umsetzung mit geeigneten Wittigreagenzien Z- und E-substituierte Olefine zugänglich sind. Die saure Gruppe R^5 in Formel I kann entweder in freier oder geschützter Form im Wittigreagenz enthalten sein oder später etabliert werden (siehe oben).

Durch Reduktion der so erhaltenen alken- bzw. alkinsubstituierten Benzimidazolderivate, bevorzugt mit Hydrierkatalysatoren wie Palladium auf Kohle in polaren Lösungsmitteln wie niederen Alkoholen oder auch Essigester werden dann die gesättigten Derivate erhalten.

Je nach angestrebter Substitution sind die Substituenten R^3 und R^4 von vornherein in den Synthesebausteinen enthalten oder werden nach Bedarf an geeigneter Stelle der betreffenden Synthesesequenz etabliert beziehungsweise aus mitgebrachten geeigneten Vorläufern generiert. So lassen sich mitgebrachte Nitrogruppen zu den entsprechenden Aminen nach bereits oben beschriebenen Verfahren reduzieren und in Carboxiaminogruppen überführen. Sulfonylaminogruppen sind aus den Aminoverbindungen nach Standardverfahren zugänglich. So wird z. B. ein Amin oder sein Hydrochlorid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Toluol, oder einem Halogenalkan, z. B. Dichlormethan unter Zuhilfenahme einer Base wie etwa Triethylamin oder Pyridin mit einem Sulfonsäurehalogenid bei 0-120°C umgesetzt. Nitrile können z. B. mit Grignardreagenzien oder Lithiumorganyle in Ketone überführt werden oder zu Säuren beziehungsweise Amiden hydrolysiert werden. Es ist dem Fachmann selbstverständlich, daß die hier verwendeten Reaktionsbedingungen mit den restlichen im Molekül befindlichen Gruppierungen verträglich sein müssen.

Die freien Säurederivate der Formel I können mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Basen unter Neutralisierung in Salze überführt werden. Beispielsweise erhält man beim Lösen der entsprechenden Säuren in Wasser, welches stöchiometrische Mengen der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, z. B. Alkohol oder Aceton, das feste Salz.

Die Herstellung der Aminsalze erfolgt in üblicher Weise. Dazu löst man die entsprechende Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, Aceton, Diethylether oder Benzol und setzt 1 bis 5 Äquivalente des jeweiligen Amins dieser Lösung zu. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

Die Clathrate mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin werden analog der Vorschrift in WO87/05294 erhalten. Bevorzugt wird β -Cyclodextrin verwendet.

Liposomen werden nach dem in *Pharmazie in unserer Zeit* 11, 98 (1982) beschriebenen Verfahren hergestellt.

Die Verbindungen dieser Erfindung wirken blutdrucksenkend und bronchodilatatorisch. Sie sind weiterhin geeignet zur Hemmung der Thrombozyten-Aggregation.

Die neuen Verbindungen besitzen die für Prostacycline typischen Eigenschaften, wie z. B. Senkung des peripheren arteriellen und koronaren vaskulären Widerstandes, Inhibierung der Thrombozyten-Aggregation und Auflösung von Plättenthromben, myocardiale Zytoprotektion und damit Senkung des systemischen Blutdrucks ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken; Behandlung von Schlaganfall, Prophylaxe und Therapie koronarer Herzerkrankungen, koronarer Thrombose, des Herzinfarkts, peripherer Arterienerkrankungen, Arteriosklerose und Thrombose, Prophylaxe und Therapie ischaemischer Attacken des ZNS-Systems, Therapie des Schocks, Inhibierung der Bronchokonstriktion, Inhibierung der Magensäuresekretion, Zytoprotektion der Magen- und Darmschleimhaut, Zytoprotektion in der Leber und im Pankreas; antiallergische Eigenschaften, Senkung des pulmonaren vaskulären Widerstandes und des pulmonaren Blutdrucks, Förderung der Nierendurchblutung.

Die Dosis der Verbindungen ist 0,1-1000 mg/Tag, bevorzugt 0,1 - 500 mg/Tag, auch in mehreren Teildosierungen, wenn sie am menschlichen Patienten verabreicht werden. Die Einheitsdosis für den pharmazeutisch akzeptablen Träger beträgt 0,1-100 mg. Für die parenterale Verabreichung werden sterile, injizierbare wässrige oder ölige Lösungen benutzt. Für die orale Applikation sind beispielsweise Tabletten, Dragees oder Kapseln geeignet. Die Erfindung betrifft damit auch Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der allgemeinen Formel I und üblicher Hilfs- und Trägerstoffe.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sollen in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen z. B. zur Herstellung von Blutdrucksenkern dienen.

Der Einheitsdosisbereich für die Ampulle ist 0,1 -100 mg, für die Tablette 0,1 - 100 mg.

Beispiele

Beispiel 1:

[(1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]essigsäure

a) 80 mg 1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-ol (Darstellung siehe T. Benincori, F. Sannicolo, J. Heterocyclic Chem., 25, 1029-1933 (1988)), 45 mg Methylbromacetat und 40 mg Kaliumcarbonat werden in 3 ml Aceton 3 Stunden gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Verteilen des Rückstandes zwischen Dichlormethan und 2 n Natronlauge wird die organische Phase getrocknet, eingeengt und der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (PDC) an Hexan/Essigester (1:1) getrennt. Es werden 39 mg [(1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]essigsäuremethylester erhalten.

b) 35 mg des obigen Esters werden in einem Gemisch aus je 1,5 ml 2 n Natronlauge, Methanol und Tetrahydrofuran 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach weitgehender Entfernung der Lösungsmittel und dem Aufnehmen des Rückstandes in wenig Wasser wird mit Ether gewaschen und die Wasserphase mit 2 n Salzsäure auf pH 5 eingestellt. Nach Extraktion mit Essigester, Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels werden 25 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 236-238°C erhalten.

Beispiel 2:

[(1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]pentansäure

a) 120 mg 1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-ol, 90 mg 5-Bromvaleriansäuremethylester und 59 mg Kaliumcarbonat werden in 60 ml Aceton 3 Tage gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Verteilen des Rückstandes zwischen Dichlormethan und 2 n Natronlauge wird die organische Phase getrocknet, eingeengt und der Rückstand mittels PDC an Hexan/Essigester (1:1) getrennt. Es werden 23 mg 5-[(1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)-oxy]pentansäuremethylester erhalten.

b) 20 mg des obigen Esters werden in einem Gemisch aus je 1,5 ml 2 n Natronlauge, Methanol und Tetrahydrofuran 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach weitgehender Entfernung der Lösungsmittel und dem Aufnehmen des Rückstandes in wenig Wasser wird mit Ether gewaschen, die Wasserphase mit 2 n Salzsäure auf pH 5 eingestellt und 10

Minuten nachgerührt. Nach Abnutschen, Waschen des Filterkuchens mit wenig Wasser und Trocknung über Phosphor-pentoxid werden 14 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 203-205°C erhalten.

Beispiel 3:

[(1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäure

a) 80 mg 1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-ol und 10 mg Natriumhydrid werden 30 Minuten in 3 ml Dimethylformamid gerührt. Anschließend werden 110 mg Ethyl-4-brombutyrat zugesetzt. Nach 20 Stunden wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase und Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels PDC an Hexan/Essigester (1:1) getrennt. Es werden 44 mg 4-[(1,2-Diphenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]butansäureethylester erhalten.

b) Aus 40 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) 32 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 241-243°C erhalten.

Beispiel 4:

5-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure

a) 150 mg 1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-ol (Darstellung siehe T. Benincori, F. Sannicolo, J. Heterocyclic Chem., 25, 1029-1033 (1988)), 150 mg Cäsiumcarbonat und 72 µl 5-Bromvaleriansäuremethylester werden in 2 ml Dimethylformamid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 20 ml Dichlormethan wird abgenutscht und das Filtrat eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels PDC an Hexan/Essigester (1:1) getrennt. Es werden 125 mg 5-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester vom Schmelzpunkt 122°C erhalten.

b) Aus 50 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 6,2) 45 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 254°C erhalten.

Beispiel 5:

6-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

a) 100 mg 1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-ol, 70 mg 6-Bromhexansäuremethylester und 100 mg Cäsiumcarbonat werden analog Beispiel 4a) umgesetzt. Es werden 47 mg 6-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester vom Schmelzpunkt 136-137°C erhalten.

b) Aus 30 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 5,8) 21 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 212-213°C erhalten.

Beispiel 6:

5-[[1-[4-[[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure

a) 300 mg 5-[[1-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester (Beispiel 4a) werden in 60 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 60 mg Palladium auf Kohle (10%) wird bei Normaldruck hydriert, bis laut DC-Kontrolle alles Edukt umgesetzt ist. Es wird vom Katalysator abfiltriert und eingeeengt. Nach Aufnahme des Rohproduktes in Dichlormethan wird durch Zusatz von etherischer 1 n Salzsäure 5-[[1-(4-Aminophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester als Hydrochlorid gefällt. Das so erhaltene rohe Hydrochlorid wird ohne Reinigung weiterverwendet.

b) 100 mg des in Beispiel 6a) beschriebenen rohen Hydrochlorides werden in 5 ml Toluol suspendiert. Nach Zutropfen von 150 µl Triethylamin wird mit 90 mg 4-Chlorphenylsulfonsäurechlorid versetzt und 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 20 ml Dichlormethan wird mit Wasser, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels PDC an Hexan/Essigester (1:1, zweifache Entwicklung) getrennt. Es werden 49 mg 5-[[1-[4-[[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester erhalten.

c) Aus 31 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 6) 23 mg der Titelverbindung erhalten, Zersetzungstemperatur 109°C.

Beispiel 7:

5-[[1-[4-[[Acetyl]amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure

a) 80 mg des in Beispiel 6a) beschriebenen rohen Hydrochlorides werden in 5 ml Dichlormethan suspendiert. Nach Zusatz von 75 µl Triethylamin wird auf 0°C gekühlt und mit 20 µl Acetylchlorid versetzt. Nach einer Stunde bei 0°C wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wird mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels PDC an Dichlormethan/Methanol (98:2, zweifache Entwicklung)

getrennt. Es werden 41 mg 5-[[1-[4-[(Acetyl)amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester erhalten.

b) Aus 25 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 5,8) 19 mg der Titelverbindung erhalten, Zersetzungstemperatur 173°C (Verfärbung, Schmelze ab 230°C).

Beispiel 8:

5-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure

a) 1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-ol vom Schmelzpunkt 243-245°C (aus Dichlormethan) wird ausgehend von Benzoesäure[3-nitroanilid] (Beilstein 12, III, 1552i) in vier Stufen ohne Reinigung der Zwischenprodukte hergestellt. Die Überführung des Anilides in das entsprechende N-Arylbenzimidoylchlorid und dessen Umsetzung mit 4-Aminophenol zu N-(3-Nitrophenyl)-N'-(4-hydroxyphenyl)benzamidin werden analog G.L. Webster und J.S. Rodia, J. Am. Chem. Soc. 75, 1761-1762 (1953) durchgeführt. Die anschließende Oxidation zum Chinonimin und Ringschluß zu 6-Hydroxy-1-(3-nitrophenyl)-2-phenylbenzimidazol werden analog T. Benincori und F. Sannicolo, J. Heterocyclic Chem. 25, 1029-1033 (1988) durchgeführt.

b) 1,0 g 1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-ol werden mit 0,48 ml 5-Bromvaleriansäuremethylester und 0,98 g Cäsiumcarbonat analog Beispiel 4a) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Hexan/Essigester (7:3) werden 1,16 g 5-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester vom Schmelzpunkt 98-100°C erhalten.

c) Aus 70 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 6,6) 62 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 231°C erhalten.

Beispiel 9:

6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

a) 100 mg 1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-ol (Beispiel 8a) werden mit 69 mg 6-Bromhexansäuremethylester und 99 mg Cäsiumcarbonat analog Beispiel 4a) umgesetzt. Es werden 121 mg 6-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester vom Schmelzpunkt 94-95°C erhalten.

b) Aus 75 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 5,8) 55 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 142°C erhalten.

Beispiel 10:

5-[[1-[3-[[[4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]-oxy]pentansäure

a) 1,0 g 5-[[1-(3-Nitrophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester (Beispiel 8b) werden mit 220 mg Palladium auf Kohle (10%) in 220 ml Methanol analog Beispiel 6a) umgesetzt. Das so erhaltene rohe Hydrochlorid von 5-[[1-(3-Aminophenyl)-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester wird ohne Reinigung weiterverwendet.

b) 120 mg des in Beispiel 10a) beschriebenen rohen Hydrochlorides, 75 mg 4-Chlor-sulfonsäurechlorid und 100 µl Triethylamin werden analog Beispiel 6b) umgesetzt. Es werden 43 mg 5-[[1-[3-[[[4-Chlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester vom Schmelzpunkt 163-165°C erhalten.

c) Aus 31 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 5,9) 24 mg der Titelverbindung erhalten, Zersetzungstemperatur 92°C.

Beispiel 11:

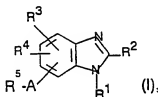
5-[[1-[3-[[Acetyl]amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäure

a) 80 mg des in Beispiel 10a) beschriebenen rohen Hydrochlorides werden mit 15 µl Acetylchlorid und 60 µl Triethylamin analog Beispiel 7a) umgesetzt. Es werden 26 mg 5-[[1-[3-[[Acetyl]amino]phenyl]-2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]pentansäuremethylester erhalten.

b) Aus 18 mg des obigen Esters werden analog Beispiel 2b) (ansäuern bis pH 5,8) 14 mg der Titelverbindung erhalten, Zersetzungstemperatur 272°C.

PATENTANSPRÜCHE

1. Benzimidazolderivate der Formel I,



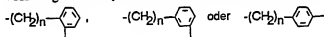
worin

R^1 und R^2 Heteroaryl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder zweifach

durch Halogen, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1-4 C-Atomen, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkoxy mit 1-4 C-Atomen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit 1-6 C-Atomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, den Rest CONHR^6 , geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl mit 1-6 C-Atomen, Nitro, Amino, den Rest NHCOR^6 oder den Rest NHSO_2R^7 substituiert sein kann,

R^3 und R^4 Wasserstoff, Halogen, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1-4 C-Atomen, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkoxy mit 1-4 C-Atomen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit 1-6 C-Atomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, den Rest CONHR^6 , geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl mit 1-6 C-Atomen, Nitro, Amino, den Rest NHCOR^6 oder den Rest NHSO_2R^7

A eine Direktbindung, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2-8 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl mit 2-8 C-Atomen, oder die Reste,



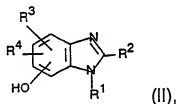
in denen $n = 1-4$ sein kann, wobei eine der Methylengruppen in den Alkyl-,

Alkenyl- oder Alkynyl- oder den Alkylarylenresten durch Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, oder zwei Methylengruppen durch Sauerstoff oder/und Schwefel substituiert sein können, wenn die Heteroatome durch mindestens zwei C-Atome getrennt sind,

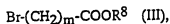
- R⁵ Carboxyl, SO₃H, PO₃H₂ oder Tetrazolyl,
 R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Phenyl oder Benzyl, die jeweils im Phenylrest durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1-4 C-Atomen, Cyano oder Nitro einfach oder zweifach substituiert sein können,
 R⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Phenyl oder Benzyl, die jeweils im Phenylrest durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Perfluoralkyl mit 1-4 C-Atomen oder Nitro einfach oder zweifach substituiert sein können,
 bedeuten, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, deren Additionsverbindungen mit physiologisch verträglichen Säuren sowie deren α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrate.

2. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen aus Anspruch 1 und üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

3. Verfahren zur Herstellung von Benzimidazolderivaten der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Benzimidazolderivate der Formel II



worin R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben mit ω -Bromalkansäurealkylestern der Formel III,



worin $m = 1-8$ und R⁸ gerad- oder verzweigtkettiges C₁-C₆-Alkyl bedeutet, umgesetzt und anschließend verseift.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In national Application No
PCT/EP 94/02948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D235/18 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 531 883 (DR. KARL THOMAE GMBH) 17 March 1993 see page 19, line 52 - page 23, line 18; claims 1-4,6-10 ---	1-3
Y	EP,A,0 434 034 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 26 June 1991 see page 20, line 23 - page 23, line 49; claims 1-17 ---	1-3
Y	EP,A,0 442 448 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 21 August 1991 see page 24, line 20 - page 26, line 49; claims 1-12 ---	1-3
Y	US,A,4 329 459 (MC CALL J.M.) 11 May 1982 see column 3, line 1 - column 4, line 2; claim 1 --- -/-	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 November 1994

Date of mailing of the international search report

15. 12. 94

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hartrampf, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. International Application No
PCT/EP 94/02948

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 104 727 (THE UPJOHN COMPANY) 4 April 1984 see page 5, line 22 - page 8, line 22; claim 1 ----	1,2
Y	EP,A,0 417 449 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 20 March 1991 see page 16, line 4 - page 17, line 46; claims 1-7 ----	1,2
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 35, no. 2, 24 January 1992 pages 389 - 397 MEANWELL N.A. ET AL. 'Structure-activity relationships associated with 3,4,5-triphenyl-1H-pyrazole-1-nonanoic acid, a nonprostanoid prostacyclin mimetic' cited in the application see the whole document ----	1,2
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 35, no. 19, 18 September 1992 pages 3483 - 3497 MEANWELL N.A. ET AL. 'Nonprostanoid prostacyclin mimetics. 2. 4,5-Diphenyloxazole derivatives' see the whole document ----	1,2
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 35, no. 19, 18 September 1992 pages 3498 - 3512 MEANWELL N.A. ET AL. 'Nonprostanoid prostacyclin mimetics. 3. Structural variations of the diphenyl heterocycle moiety' cited in the application see the whole document ----	1,2
Y	EP,A,0 548 949 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 June 1993 see the whole document ----	1,2
Y	EP,A,0 558 062 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1 September 1993 see the whole document ----	1,2

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 94/02948

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, no. 17, 27 April 1970, Columbus, Ohio, US; abstract no. 90473v, ROHRBACH P & BLUM J. 'Antiinflammatory substituted 1,2-diphenylbenzimidazoles' page 402 ;column 1 ; see abstract & GB,A,1 174 493 (MANUFACTURES J.R. BOTTU) 17 December 1969 ---	3
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 21, 21 November 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 190316x, BENINCORI T & SANNICOLA F. 'New benzimidazole synthesis' page 705 ;column 1 ; see abstract	3
A	& JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY vol. 25, no. 3 , 1988 pages 1029 -- 1033 cited in the application -----	3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/02948

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0531883	17-03-93	DE-A- 4129603 AU-A- 2217892 HU-A- 61984 JP-A- 6025181 PL-A- 295818	11-03-93 11-03-93 29-03-93 01-02-94 02-11-93
EP-A-0434034	26-06-91	CN-A- 1052667 JP-A- 4217966 US-A- 5262540	03-07-91 07-08-92 16-11-93
EP-A-0442448	21-08-91	US-A- 4956379 US-A- 5034409 US-A- 4992439 US-A- 4956376 US-A- 5077305 US-A- 4983610 US-A- 5021415 US-A- 4970225 US-A- 5011851 JP-A- 6080630	11-09-90 23-07-91 12-02-91 11-09-90 31-12-91 08-01-91 04-06-91 13-11-90 30-04-91 22-03-94
US-A-4329459	11-05-82	NONE	
EP-A-0104727	04-04-84	US-A- 4430502 JP-A- 59053480	07-02-84 28-03-84
EP-A-0417449	20-03-91	US-A- 4994482 AU-B- 630991 AU-A- 5997090 CA-A- 2022183 JP-A- 3081265 US-A- 5071866	19-02-91 12-11-92 31-01-91 01-02-91 05-04-91 10-12-91
EP-A-0548949	30-06-93	JP-A- 5178832 CA-A- 2085844	20-07-93 28-06-93
EP-A-0558062	01-09-93	JP-A- 6056744	01-03-94
GB-A-1174493	17-12-69	BE-A- 714652 CH-A- 497433	30-09-68 15-10-70

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

Int. Patent Application No.
PCT/EP 94/02948

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A-1174493		DE-A- 1770362	21-10-71
		FR-M- 7408	03-11-69
		FR-A- 1561049	21-03-69
		NL-A- 6806574	11-11-68
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/02948

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D235/18 A61K31/415

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 531 883 (DR. KARL THOMAE GMBH) 17. März 1993 siehe Seite 19, Zeile 52 - Seite 23, Zeile 18; Ansprüche 1-4,6-10 ---	1-3
Y	EP,A,0 434 034 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 26. Juni 1991 siehe Seite 20, Zeile 23 - Seite 23, Zeile 49; Ansprüche 1-17 ---	1-3
Y	EP,A,0 442 448 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 21. August 1991 siehe Seite 24, Zeile 20 - Seite 26, Zeile 49; Ansprüche 1-12 ---	1-3
Y	US,A,4 329 459 (MC CALL J.M.) 11. Mai 1982 siehe Spalte 3, Zeile 1 - Spalte 4, Zeile 2; Anspruch 1 ---	1,2
	---	---

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist

'B' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausdeutung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'A' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. November 1994

Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts

15. 12. 94

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Hartrampf, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: Internales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02948

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 104 727 (THE UPJOHN COMPANY) 4. April 1984 siehe Seite 5, Zeile 22 - Seite 8, Zeile 22; Anspruch 1 ---	1,2
Y	EP,A,0 417 449 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 20. März 1991 siehe Seite 16, Zeile 4 - Seite 17, Zeile 46; Ansprüche 1-7 ---	1,2
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 35, Nr. 2, 24. Januar 1992 Seiten 389 - 397 MEANWELL N.A. ET AL. 'Structure-activity relationships associated with 3,4,5-triphenyl-1H-pyrazole-1-nonanoic acid, a nonprostanoid prostacyclin mimetic' in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,2
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 35, Nr. 19, 18. September 1992 Seiten 3483 - 3497 MEANWELL N.A. ET AL. 'Nonprostanoid prostacyclin mimetics. 2. 4,5-Diphenyloxazole derivatives' siehe das ganze Dokument ---	1,2
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 35, Nr. 19, 18. September 1992 Seiten 3498 - 3512 MEANWELL N.A. ET AL. 'Nonprostanoid prostacyclin mimetics. 3. Structural variations of the diphenyl heterocycle moiety' in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,2
Y	EP,A,0 548 949 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30. Juni 1993 siehe das ganze Dokument ---	1,2
Y	EP,A,0 558 062 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1. September 1993 siehe das ganze Dokument ---	1,2

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intr. : nales Aktenzeichen
PCT/EP 94/02948

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, no. 17, 27. April 1970, Columbus, Ohio, US; abstract no. 90473v, ROHRBACH P & BLUM J. 'Antiinflammatory substituted 1,2-diphenylbenzimidazoles' Seite 402 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & GB,A,1 174 493 (MANUFACTURES J.R. BOTTU) 17. Dezember 1969 ----	3
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 21, 21. November 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 190316x, BENINCORI T & SANNICOLO F. 'New benzimidazole synthesis' Seite 705 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY Bd. 25, Nr. 3 , 1988 Seiten 1029 - 1033 in der Anmeldung erwähnt -----	3
A		3

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

Seite 3 von 3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02948

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0531883	17-03-93	DE-A-	4129603
		AU-A-	2217892
		HU-A-	61984
		JP-A-	6025181
		PL-A-	295818
EP-A-0434034	26-06-91	CN-A-	1052667
		JP-A-	4217966
		US-A-	5262540
EP-A-0442448	21-08-91	US-A-	4956379
		US-A-	5034409
		US-A-	4992439
		US-A-	4956376
		US-A-	5077305
		US-A-	4983610
		US-A-	5021415
		US-A-	4970225
		US-A-	5011851
		JP-A-	6080630
US-A-4329459	11-05-82	KEINE	
EP-A-0104727	04-04-84	US-A-	4430502
		JP-A-	59053480
EP-A-0417449	20-03-91	US-A-	4994482
		AU-B-	630991
		AU-A-	5997090
		CA-A-	2022183
		JP-A-	3081265
		US-A-	5071866
EP-A-0548949	30-06-93	JP-A-	5178832
		CA-A-	2085844
EP-A-0558062	01-09-93	JP-A-	6056744
GB-A-1174493	17-12-69	BE-A-	714652
		CH-A-	497433

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. klasses Aktenzeichen

PCT/EP 94/02948

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB-A-1174493		DE-A- 1770362	21-10-71
		FR-M- 7408	03-11-69
		FR-A- 1561049	21-03-69
		NL-A- 6806574	11-11-68
